

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

97

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard, Charles-Albert MAHÉ

Né le 3 Mai 1942, à Paris-15

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Traitement du diabète instable
par deux injections quotidiennes de N.P.H.
et prévention des angiopathies diabétiques**

*

**Contribution étiologique,
pathogénique et thérapeutique
à l'étude de la maladie**

Président : M. BOUR, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard, Charles-Albert MAHÉ

Né le 3 Mai 1942, à Paris-15

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Traitement du diabète instable
par deux injections quotidiennes de N.P.H.
et prévention des angiopathies diabétiques**

*

**Contribution étiologique,
pathogénique et thérapeutique
à l'étude de la maladie**

Président : M. BOUR, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BÉNARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRÉ (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LÉVY (Mlle J.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RENARD (G.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN : GEORGES BROUET

1^{er} ASSESSEUR : DANIEL BARGETON — 2^e ASSESSEUR : JEAN GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.)	Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
—	HUARD (P.)	Génétique fondamentale ..	LEJEUNE (J.)
à titre personnel.	CABROL (Ch.)	Histologie et Embryologie.	COUJARD (R.)
—	OLIVIER (G.)	—	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Anatomie et Cytologie path.	DELARUE (J.)	à titre personnel.	RACADOT (J.)
à titre personnel.	NEZELOF (Ch.)	Microbiologie	FASQUELLE (R.)
—	ORCEL (L.)	Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)	à titre personnel.	BARBIER (P.)
—	DESGREZ (P.)	Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
—	POLONOVSKI (J.)	Pathologie expér. et comp.	MERKLEN (F.-P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)	à titre personnel.	LÉPER (J.)
à titre personnel.	CARTIER (P.)	Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	DREYFUS (J.-Cl.)	—	LECHAT (P.)
Biologie médicale		Physiologie	BARGETON (D.)
à titre personnel.	BOURLIÈRE (F.)	—	MALMEJAC (J.)
—	HARTMANN (L.)	—	PARROT (J.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)	à titre personnel.	DEJOURS (P.)
—	DJOURNO (A.)	Physiologie et biol. appl.	
—	DOGNON (A.)	aux sports	SCHERRER (J.)
à titre personnel.	KELLERSHOHN (L.)		
—	GOUGEROT (L.)		
—	ROUCAYROL (J.-Cl.)		

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)	Pathologie médicale à titre personnel	
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)	—	BROCARD (H.)
Hygiène et Médecine prév.	BOYER (J.)	—	CAROLI (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	—	FACQUET (J.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	DEROBERT (L.)	—	LAMBLING (A.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)	—	LAUNAY (Cl.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)	—	PAYET (M.)
—	BRICAIRE (H.)	—	PERRAULT (M.)
—	CORNET (A.)	—	SIGUIER (F.)
—	HOUSSET (E.)	—	WORMS (R.)
—	LAROCHE (Cl.)	Pathologie respiratoire ...	BOUVIER (J.)
à titre personnel.	AZERAD (E.)	Pathologie et Thér. gén.	TURIAF (J.)
—	BOUR (H.)	Thérapeutique	MAURICE (P.)
		Thérapeutique appliquée ..	LAMOTTE (M.)
			MARCHE (J.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

MM.

Cliniques :

— cardiolog. (Boucicaut) ..	LENÈGRE (J.)
— cardiolog. (Broussais) ..	SOULIÉ (P.)
— dermatol. (Saint-Louis) ..	DUPERRAT (F.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) ..	DEGOS (R.)
— endocrinolog. (Pitié) ..	DECOURT (J.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..	MOLLARET (P.)
— à titre personnel ..	BASTIN (R.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) ..	DELAY (J.)
— à titre personnel (neuro-psychiatrie) ..	PICHOT (P.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière) ..	CASTAIGNE (P.)
— neurolog. (Salpêtrière) ..	GARCIN (R.)
— à titre personnel ..	LHERMITTE (F.)
— neuro-psychiatrie infant. (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— maladies du sang (Broussais) ..	BERNARD (J.)
— à titre person. (hémato.) ..	ANDRÉ (R.)
— — — — —	BOUSSER (J.)
— — — — —	DREYFUS (B.)
— médicales : <i>Bicêtre</i> : DEPARIS (M.) - <i>Broussais</i> : MILLIEZ (P.) - <i>Cochin</i> : PÉQUIGNOT (H.) - <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIETY (M.) - <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) - <i>Saint-Antoine</i> : BOUDIN (G.) ; CONTE (M.) ; KOURILSKY (R.)	
— médicale propédeutique (Broussais) ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
— Séméiologie médicales (Antoine-Chantin) ..	DOMART (A.)
— Séméiol. méd. (Lariboisière) ..	BOUVRAIN (Y.)
— — — — — (Pitié) ..	RAMBERT (P.)
— — — — — (Rothschild) ..	WOLFROMM (R.)

Cliniques :

— d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (Ch.)
— à titre personnel ..	GIBERTON (A.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie ..	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ..	LAURENCE (G.)
— — — — —	KUSS (R.)
— — — — —	N...

CHAIRES DE CLINIQUES :

Cliniques :

— carcinolog. (Gustave-Roussy) ..	DENOIX (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker) ..	REDON (H.)
— à titre personnel ..	BRÉHANT (J.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) ; BAUMANN (J.) - <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.)	
— thérap. chirurg. (Vaugirard) ..	ROUX (M.)

MM.

Cliniques :

— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu) ..	DEROT (M.)
— néphrologique (Necker) ..	HAMBURGER (J.)
— à titre personnel ..	RICHET (G.)
— — — — —	CROSNIER (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades) ..	ROYER (P.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades) ..	MOZZICONACCI (P.)
— médicale infantile et de pédiat. sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
— pédiatrie (Trousseau) ..	BRISSAUD (H.)
— à titre personnel ..	LESOBRE (R.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) ..	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau) ..	LAPLANE (R.)
— à titre personnel ..	POLONOVSKI (Cl.)

Cliniques :

— pneumo-phtisiologie (Laennec) ..	BROUET (G.)
— à titre personnel ..	KREIS (B.)
— — — — —	MEYER (A.)
— rééducation motrice ..	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie ..	LEDoux-LEBARD (M.)
— — — — —	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale ..	DESGREZ (H.)
— à titre personnel ..	FISCHGOLD (H.)
— — — — —	TUBIANA (M.)
— — — — —	CHERIGIE (E.)

Cliniques :

— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	DELBARRE (F.)
— rhumatol. (Lariboisière) ..	SÈZE (S. de)
— toxicologique (Fernand-Widal) ..	GAULTIER (M.)

Path. chirur. à titre person.	RAMADIER (J.)
Physiologie et path. obstét.	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	MONSAINGEON (A.)

Séméiologie et Clinique chirurg. (Broussais) ..	POILLEUX (F.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Saint-Louis) ..	DEBEYRE (J.)

Cliniques :

— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ..	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) ..	PADOVANI (P.)

	MM.		MM.
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	CAUCHOIX (J.)	— obstétric. (Baudelocque).	LEPAGE (F.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)	— — (Saint-Antoine).	MERGER (R.)
— chirurg. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)	— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
— à titre personnel.	CHIGOT (P.-L.)	— neuro-chirurgie (Pitié).	DAVID (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)	— à titre personnel.	LEBEAU (J.)
— chir. thorac. (Laennec).	MATHEY (J.)	— ophtalmolog. (Cochin).	BRÉGEAT (P.)
— à titre personnel.	GAUDART	— — (Hôtel-Dieu).	OFFRET (G.)
— chir. et gynéc. (Broca).	D'ALLAINES (Cl. de)	— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
	HUGUIER (J.)	— stomatol. (Salpêtrière) .	CERNEA (P.)
		— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
		— — (Necker) ..	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AISSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique ...	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale: CARTIER (P.); GONNARD (P.); NORDMANN (J.).		Physique médicale: COURSAGET (J.); GREMY (F.); PELLERIN (P.).	
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie: DURAND (J.); GIRARD (Fr.); HUGELIN (A.).	
Hématologie: BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.).		Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Hygiène: BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.).		Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale: CECCAL (P.); HADENGUE (A.); FOURNIER (E.).			

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.) *pr. s. ch.*

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)	Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
		Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté: M. LENA (J.).	Conservateurs: Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.); LAURENT (H.); LE NOIR (G.).
Conseiller administratif: Mlle CHAINTREUIL (G.).	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine: M. le Docteur HAHN (A.).	Bibliothécaires: Mme CONTET (J.); Mlles DUROZOY (M.-F.); ROBERGE (D.); LE QUANG LINH (G.); REUGE (M.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A qui je dois tout.

A TOUTE MA FAMILLE

A MADEMOISELLE ANNIE PINTEAUX

Interne au Centre Hospitalier de Charleville-Mézières

En témoignage de notre amitié.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUR

Professeur Titulaire de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu

*Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Nous le prions de trouver ici l'expression
de notre vive reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LEROUX-ROBERT

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris
Chef du Service d'Oto-Rhino-Laryngologie à l'Hôpital Boucicaut

*En témoignage de notre profond respect et
de notre infinie reconnaissance pour avoir
éveillé en nous la vocation de notre spécia-
lité.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. PEUTEUIL

Electro-Radiologiste des Hôpitaux de Paris

Chef de Service à l'Hôpital Boucicaut

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué au cours de notre quatrième année de Médecine durant les mois passés dans son Service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. PAQUELIN

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous dispense au cours de notre spécialité.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. TUTIN

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Il nous a montré suffisamment de confiance en nous proposant ce sujet de thèse.

Qu'il veuille bien trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. LAMBERT

Oto-Rhino-Laryngologiste

Chef de Service au Centre Hospitalier de Charleville-Mézières

En témoignage de notre infinie reconnaissance pour avoir accepté de guider nos premiers pas dans la spécialité.

Qu'il soit assuré de notre très vif attachement et de notre respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. LEFAUCHER

Chirurgien

Chef de Service au Centre Hospitalier de Charleville-Mézières

En le remerciant pour la richesse de l'enseignement qui nous a été prodigué durant les mois passés dans son Service, ainsi que de l'aide précieuse qui nous fut apportée.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. PÉTEL

Médecin - Chef de Service

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. HOULLEMARE

Pédiatre - Chef de Service

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. FRÉNEAUX

Rhumatologue - Chef de Service

A MONSIEUR LE DOCTEUR A CHARNEAU

Médecin - Assistant

A MADAME LE DOCTEUR J. FRÉNEAUX

Médecin - Assistant

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. JOUVENET

Oto-Rhino-Laryngologiste - Médecin - Assistant

DU CENTRE HOSPITALIER DE CHARLEVILLE-MÉZIÈRES

*En témoignage de notre gratitude pour
l'enseignement clinique qu'ils nous ont dis-
pensé au Centre Hospitalier.*

PLAN

INTRODUCTION

Chapitre I — HISTORIQUE

Chapitre II — PHARMACOLOGIE

Chapitre III — UTILISATION CLINIQUE DE LA N.P.H.

- 1) A raison d'une injection de N.P.H. par jour
- 2) A raison de deux injections de N.P.H. par jour, dans le diabète instable
- 3) A raison d'injections multiples de N.P.H. dans la prévention des angiopathies

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La découverte de l'insuline en 1923, par BANTING et BERT, apporta un réel espoir à l'ensemble des diabétiques, mais sa rapidité de séjour dans l'organisme nécessite des injections fréquentes et répétées.

Les travaux s'orientèrent donc vers la recherche d'une insuline à action retardée et prolongée.

Dix ans plus tard, la découverte de l'I.P.Z., dont l'activité s'étale sur vingt-quatre heures, sembla avoir résolu le problème, mais, il apparut que des risques hypoglycémiques se manifestaient avec cette insuline protamine zinc.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action de la N.P.H. qui est une insuline-retard, intermédiaire entre l'insuline ordinaire et l'I.P.Z., à raison de deux injections par jour, sur l'équilibration d'une forme particulière de la maladie : le diabète instable.

Dans la première partie de notre travail, nous étudions cette méthode thérapeutique qui paraît actuellement stabiliser efficacement de nombreux diabètes réputés jusqu'alors extrêmement labiles.

Dans une seconde partie, nous nous attachons à rassembler les hypothèses pathogéniques des angiopathies diabétiques, et les moyens thérapeutique permettant de prévenir efficacement ces altérations vasculaires.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'insuline N.P.H. fut découverte à Copenhague, par HAGEDORN, et mise au point par KRAYENBUHL et ROSENBERG.

Elle fut commercialisée en 1950 et est actuellement beaucoup plus employée aux Etats-Unis qu'en France.

Avant cette date, il n'existait comme insuline-retard que l'I.P.Z. qui a une action retardée ; en effet, elle ne commence à se manifester que trois à quatre heures après l'injection ; et prolongée, sa durée d'activité est de vingt-quatre heures.

Son activité est donc faible au début, mais prolongée en fin d'action, ce qui expose parfois le malade aux accidents hypoglycémiques.

CHAPITRE II

PHARMACOLOGIE *

La N.P.H. est constituée d'insuline de bœuf hautement purifiée, cristallisée au zinc qui y est présent en quantité moindre que dans l'I.P.Z. (0,16 à 0,40 γ , contre 2 à 2,5 γ par unité d'insuline dans l'I.P.Z.).

Elle est combinée à du sulfate de protamine qui est un acide aminé basique, également en moindre proportion que dans l'I.P.Z. (4 à 5 γ au point isophane, contre 10 à 15 γ par unité d'insuline dans l'I.P.Z.), donc, trois fois moins.

Cette protamine provient de sperme de poissons oncorhynchus ou solmo.

La N.P.H. contient également du phénol, du métacrésol, de la glycérine et du phosphate disodique.

La préparation de ce produit nécessite la détermination du point isophane, c'est-à-dire la quantité minimum de protamine pour précipiter 100 unités d'insuline, d'où le nom, qu'on lui donne parfois, d'insuline isophane.

La N.P.H. se présente macroscopiquement sous forme d'un liquide blanc laiteux, dont le pH est compris entre 7,1 et 7,4, qui montre par agitation le déplacement brillant des cristaux dans sa masse blanchâtre.

(*) Réf. bibl. [37].

Microscopiquement, il existe quelques traces de substance amorphe accompagnant ces cristaux qui, selon PECK, sont des octaèdres à faces brillantes, et arêtes tranchantes extrêmement stables, très nombreux, allongés et réguliers.

Il s'agit donc d'une suspension neutre d'insuline constituée par des cristaux d'insuline au zinc, combinée à du sulfate de protamine dans un milieu aqueux tamponné, chacun en proportion strictement définie, sans excès de l'un ou de l'autre (50 γ de protamine pour 10 unités d'insuline).

Son activité est équivalente au mélange de deux unités d'insuline ordinaire plus une unité d'I.P.Z.

Son action débute une heure et demie après l'injection ; son maximum est atteint au bout de huit à dix heures et sa durée d'activité est de dix-huit à vingt heures.

Il est nécessaire d'effectuer un contrôle pharmacodynamique du liquide surnageant :

Après avoir laissé déposer les substances solides, le liquide surnageant ne doit contenir ni insuline, ni protamine, dont la combinaison est précipitée.

Le contrôle biologique vérifie la présence possible d'insuline. Un autre test consiste à ajouter respectivement soit de l'insuline, soit de la protamine au liquide surnageant qui, au pH 7,1-7,4, donnerait un trouble.

La N.P.H. se conserve un an après la date de fabrication, à l'abri de la lumière, dans un lieu frais.

Quant à la posologie, en cas de substitution à une autre insuline de quelque forme qu'elle soit, la dose sera égale aux deux tiers du nombre total d'unités précédemment utilisées.

La dose sera ensuite ajustée suivant les résultats du laboratoire (glycémie, glycosurie fractionnée), de l'activité du malade et en fonction du régime prescrit.

On augmentera ou on diminuera de 4 unités par jour, ou tous les deux jours, jusqu'à la stabilisation du diabète. La dose maximale journalière variant entre 60 et 80 unités. La N.P.H. peut être utilisée en association avec l'I.P.Z., lorsque les besoins en insuline

à la fin de la nuit sont importants, avec une glycémie élevée au matin, ou lorsque des poussées hypoglycémiques se manifestent dans la journée. Le mélange se fait souvent à part égale.

La N.P.H. peut également être employée seule avec une injection quotidienne, cette méthode stabilise efficacement les diabètes bénins.

Enfin, l'insulinothérapie par la N.P.H. peut être biquotidienne. Cette technique semble équilibrer utilement les diabètes très instables, tant de l'enfant que de l'adolescent.

UTILISATION CLINIQUE DE LA N.P.H.

1) A raison d'une injection de N.P.H. par jour

L'utilisation de la N.P.H. en une seule injection quotidienne (avant le petit déjeuner) permet d'obtenir dans les diabètes bénins ayant besoin d'une quantité modérée d'hormones, une équilibration utile et efficace.

Cette injection unique permet de supprimer les accidents hypoglycémiques nocturnes, mettant ainsi le diabétique à l'abri d'une aggravation des lésions dégénératives vasculaires et rénales, dont on connaît la fréquence et la gravité.

L'intérêt est encore accru dans les diabètes nécessitant plus de 60 unités-retard par jour, la dose de N.P.H. peut atteindre 80 unités avec une activité étalée sur vingt heures, mais dégressive la nuit.

Il peut exister de petits accidents hypoglycémiques dans la matinée, vers 11 heures, mais leur horaire permet facilement leur correction par l'ingestion d'un sucre ou d'un fruit.

Les travaux de DILLON *et* de KATHLEEN convergent en ce sens.

KATHLEEN [19], en 1951, a présenté un rapport concernant 18 diabétiques juvéniles d'intensité moyenne, dont l'âge varie de trois à quatorze ans, et dont la dose totale d'insuline par jour se situe entre 10 et 80 unités.

Dans ses conclusions, 6 cas traités par une seule injection de N.P.H., plus de l'insuline ordinaire, donnent un bon contrôle de l'hyperglycémie, 10 sont équilibrés par une seule injection de N.P.H. et la stabilité est meilleure qu'avec deux injections séparées d'I.P.Z., plus insuline ordinaire ; 2 cas traités par la N.P.H. présentèrent une hypoglycémie nocturne avec une hyperglycémie diurne.

Les observations de DILLON [21] effectuées également en 1951 sur 41 hommes diabétiques modérés, de dix-sept à quatre-vingts ans, montrent que dans 34 cas, une stabilisation avec une injection de N.P.H. avant le petit déjeuner (40 ou plus unités d'insuline N.P.H. par jour) est obtenue ; ces malades étaient primitivement traités par, respectivement, I.P.Z. pour 14 d'entre eux, insuline ordinaire pour 5 cas, et I.P.Z. plus insuline ordinaire pour 22 diabétiques. Dans 2 cas, il existait une action marquée de l'insuline, la nuit, et dans 5 cas, un effet post-prandial moins marqué.

Ces différents résultats concernent donc un diabète modéré, d'intensité moyenne.

Dans le cas de diabètes labiles ou instables, une seule injection de N.P.H. ne permet pas d'obtenir une équilibration satisfaisante [30].

2) A raison de deux injections de N.P.H. par jour, dans le diabète instable

L'équilibration du diabète est le résultat d'actions contraires et variables ; un bon contrôle n'est possible que grâce à une adaptation souple de la thérapeutique aux besoins changeants du malade.

Parfois, il existe une instabilité vraie liée au génie évolutif de la maladie, ou fausse, symptôme d'une instabilité transitoire qui ne se reproduira plus, ou liée à un facteur intercurrent à type de syndrome.

Le diabète instable se définit, selon KISSEL, par rapport à des éléments cliniques [7] :

« Diabète à oscillations glycémiques importantes, amples, anarchiques et sans périodicité définie, les oscillations glycémiques post-

prandiales qui existent à l'état physiologique ont une plus grande ampleur, sont moins coordonnées, beaucoup plus imprévues. »

L'autre appréciation est d'ordre thérapeutique, une insulino-dépendance est obligatoire puisque, aussi bien dans les diabètes de l'adulte et de l'enfant, il n'existe plus d'insuline endogène disponible dans l'organisme, et qu'ainsi, le mécanisme homéostatique normal de libération d'insuline en réponse à une élévation de la glycémie fait défaut.

Ces sujets présentent donc une sensibilité particulière à l'insuline liée à un déficit quasi total du pancréas interne ; néanmoins, l'insulino-dépendance, tout en étant facteur nécessaire, n'est pas suffisant pour expliquer cette instabilité [3, 7].

Il existe des causes évidentes :

- Tuberculose pulmonaire.
- Hyperthyroïdie.
- Infections chroniques, en particulier dentaires.
- Interventions chirurgicales.
- Traumatismes.

Les facteurs psychiques ont intrigué les diabétologues depuis de nombreuses années ; souvent, ces sujets sont anxieux, inquiets, et l'on connaît la révélation brutale d'un diabète sous l'effet d'une agression.

Dans certains types de diabètes, l'instabilité peut être particulièrement fréquente, c'est le cas des hémochromatoses. La pathogénie de cette labilité glycémique n'est pas connue, et l'on a évoqué les désordres endocriniens associés et surtout l'altération hépatique de la cirrhose bronzée.

Le diabète instable peut être lui-même créé par l'insulinothérapie selon SOMOGYI [18] ; en effet, l'insuline exogène thérapeutique, à certains moments de la journée, plus volontiers à la faveur du sommeil, est susceptible de déprimer la glycémie au-dessous de la normale.

Cet abaissement n'est pas toujours perceptible par le malade. D'autres fois, il se traduit par de petits malaises discrets, retrouvés *a posteriori* par l'interrogatoire systématique. La surveillance régu-

lière de la glycosurie fractionnée, la réalisation de glycémies aux moments critiques de la journée et en période aglycosurique, permettent de repérer parfois les phases hypoglycémiques nyctémérales.

Toute hypoglycémie ainsi déclenchée induit immédiatement une vague réactionnelle hyperglycémiant ; dès lors, on voit se succéder des périodes aglycosuriques et des périodes hyperglycosuriques.

L'insulinothérapie exogène préétablie ne peut que très imparfaitement éviter ces vagues diabétogènes qui se produisent habituellement à distance de tout apport insulinique, précisément au moment où l'effet hypoglycémique de l'apport insulinémique qui précède est en cours d'épuisement.

Sur la constatation d'une glycosurie globale nyctémérale toujours forte, le médecin, si il n'a pas la notion d'accidents hypoglycémiques mineurs, si il ne les repère pas par un interrogatoire méticuleux, risque d'accroître la posologie de l'insulinothérapie journalière, d'aggraver les phases hypoglycémiantes latentes, d'accentuer, dès lors, les vagues hyperglycémiantes, et ainsi d'accroître encore la glycosurie totale et d'aggraver le diabète sucré.

Le cercle vicieux est alors créé ; l'insulinothérapie appelle successivement des périodes hypoglycémiques longtemps latentes et des moments hyperglycosuriques, ce sont là, précisément, les fluctuations caractéristiques d'un diabète instable. Le désir de réduire la glycosurie globale incite à une plus forte posologie insulinique qui ne peut qu'accroître encore l'instabilité de la maladie et la sévérité du diabète.

D'autres causes ont été invoquées à l'origine de l'instabilité du diabète, en particulier, l'existence d'antagonistes de l'insuline : BERSON et YALLOW ont prouvé la présence de ceux-ci dans le plasma de tous diabétiques traités par l'insuline depuis un certain temps ; il est donc logique de penser que le taux de ces antagonistes peut augmenter à certains moments, limiter ainsi la quantité d'insuline disponible dans l'organisme et être responsable d'instabilité du diabète.

L'existence de lipodystrophies insulinémiques peut expliquer l'irrégularité d'absorption, en réalité, même en dehors des lipo-

dystrophies ; il existe chez le même sujet des variations importantes dans le rythme d'absorption.

Classiquement, le diabète instable s'observe chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte jeune ; il est rare à l'âge moyen de la vie, mais il existe néanmoins dans les diabètes maigres cétosiques avec glycémie initiale et glycosurie élevée.

L'évolution est émaillée d'accidents dont le rythme et la variabilité sont des plus fréquentes :

- petite hypoglycémie ou, au contraire, grande crise convulsive, pseudo-démence, désorientation, aphasie transitoire ;
- cétonurie minime ou grand coma cétosique.

Les facteurs biologiques ont les mêmes caractères d'anarchie que les caractères cliniques, glycémie avec grande amplitude, tendance fréquente à la cétose.

Quant à son début, il apparaît chez l'adulte, secondairement, après plusieurs années de la maladie selon GOODMAN, contrairement à l'enfant où il est précoce, dans les premiers mois de la vie.

Pour l'enfant d'ailleurs, les opinions sont partagées.

Selon GUEST, du fait de la croissance, des infections fréquentes, de l'effort musculaire, tous les enfants diabétiques sont instables.

Pour JACKSON, le diabète est instable pendant la période de complements des retards métaboliques accumulés pendant l'instabilité du diabète.

ROYER et LESTRADET pensent que du fait de la grande variabilité des besoins, celui-ci est rare. L'équilibration d'un diabète instable est toujours difficile à réaliser. Il faut tenter de supprimer tous les facteurs qui concourent à entretenir l'instabilité.

Pour prévenir les stress psychologiques, une bonne hygiène de vie et une existence calme sont nécessaires. En cas d'hémochromatose, le seul traitement étiologique qui paraisse bénéfique sera appliqué : les saignées répétées, qui permettent ainsi que l'usage des chélateurs du fer, une soustraction de celui-ci.

En pratique, le but du traitement est d'assurer une existence supportable au malade, de lui éviter des poussées de cétose et des accidents hypoglycémiques qui lui imposent de si fréquentes hospitalisations.

Administrer la quantité minimum d'insuline pour équilibrer le diabète, la dose utile doit supprimer la cétose, réduire la polyurie, maintenir un poids stable, éviter l'hypoglycémie.

Les cycles glycémiques sont superflus car il est illusoire de rechercher une glycémie proche de la normale au cours de la journée ; il est préférable de pratiquer des glycosuries fractionnées qui permettront facilement de repérer les échantillons aglycosuriques.

L'application d'un régime doit être une mesure stricte, la ration de glucides sera constante, mais l'apport doit être surtout étalé dans la journée ; pour une bonne répartition, on fractionnera les repas et on ajoutera éventuellement un goûter, un apport supplémentaire le matin ou dans la soirée.

Dans certains diabètes de l'enfant, de l'adolescent, de l'adulte jeune, où les cycles glycémiques se révèlent des taux en dents de scie, et où le malade est exposé aux accidents hypoglycémiques nocturnes, il semble que l'utilisation de la N.P.H. en deux injections quotidiennes, l'une, le matin avant le petit déjeuner, l'autre, le soir avant le dîner, permet dans bons nombres de cas d'obtenir pour un assujettissement modéré : deux piqûres par jour, de nombreux avantages.

Dans ces « brittle diabetes » des auteurs anglo-saxons, le manie-ment de la N.P.H. en injections biquotidiennes entraîne un chevauchement de l'activité de chaque injection, si bien qu'un plateau insulinémique est ainsi réalisé.

Le rapport de A. MARBLE, au IV^e Congrès du Diabète, en 1961, à Genève, abonde en ce sens.

Depuis 1948, de nombreux auteurs, tant en France qu'à l'étranger, et en particulier aux Etats-Unis, semblent confirmer cette hypothèse.

P. WHITE [20], de juin 1948 à juin 1949 (clinique Joslin), a étudié l'action de la N.P.H. sur 336 diabétiques dont 160 avaient au-dessous de vingt ans ; il y avait 76 adultes, dont 55 très insulino-sensibles.

Dans ses conclusions, on trouve 5 % d'échecs qui présentaient une moins bonne équilibration avec une seule injection de N.P.H., qu'avec de l'I.P.Z. plus de l'insuline ordinaire ou cristalline en

injections séparées ; ces 5 % comprenaient un quart des adultes insulino-sensibles et des enfants de moins de cinq ans.

Les 95 % restant, qui présentaient un diabète sévère, furent mieux équilibrés avec la N.P.H. en injections biquotidiennes, qu'avec l'I.P.Z. plus l'insuline ordinaire en deux injections.

Les Professeurs LAMOTTE et SEGRESTAA [31] préconisent dans le cas de diabètes très instables et sévères, l'injection de deux N.P.H. par jour.

Le Professeur BÉTHOUX [35] pense qu'il est souhaitable de commencer l'équilibration avec la seule N.P.H., sans passer par l'insuline ordinaire.

LAUREN et BOUCHET [3], dans de nombreux cas observés de 1964 à 1968, concluent qu'il est souhaitable d'utiliser la N.P.H. en injections bi-quotidiennes.

Les observations de DEUIL et de TUGAYE [30] rejoignent ces différents avis. Ils pensent que l'utilisation de la N.P.H. en deux injections quotidiennes est une technique qui permet de se rapprocher de la définition de l'insuline idéale fournie par BEST et HAGEDORN, et dont l'action serait directement fonction des sucres tissulaires.

Ils donnent deux exemples de malades équilibrés par la N.P.H. :

- Madame M..., diabétique connue depuis vingt-six ans, nécessite pour son équilibration des doses croissantes d'I.P.Z. [14]. Ils passent alors à deux injections de N.P.H. : 15 unités à 8 heures ; 7 unités à 20 heures.

La glycosurie fractionnée en trois échantillons montre : 1,75 g/l, 3,50 g/l, 10,50 g/l, soit 17,75 g/l et par vingt-quatre heures.

- Monsieur D..., présentant un diabète sévère, reçoit 50 unités de N.P.H. à 8 heures ; sa glycémie à jeun est de 1,27 g/l et sa glycosurie fractionnée est de 1,25 g/l, 12,5 g/l, 2 g/l, soit 15,75 g/l et par vingt-quatre heures ; un équilibre satisfaisant est obtenu.

Quant à BRESSOT [24], il pense que dans le cas de diabètes très instables, une seule injection d'I.P.Z. donne des malaises hypoglycémiques la nuit, ce qui est fâcheux, car le malade ne s'en aperçoit pas, et peut faire un coma hypoglycémique.

Les conséquences, quant à l'avenir lointain du diabétique, risquent d'être graves, entraînant des complications dégénératives vasculaires et rénales, plus précoces et plus importantes.

Il semble qu'avec deux injections quotidiennes de N.P.H., un meilleur contrôle du cycle glycémique est obtenu ; il cite une observation particulièrement démonstrative :

- Mademoiselle B..., âgée de dix-huit ans, est équilibrée par trois injections quotidienne d'insuline ordinaire : 15, 20 et 20 unités.

Le régime prescrit est suivi correctement.

La glycémie est à 3 g/l et il existe 2 croix d'acétone dans les urines.

Le régime est alors modifié d'une manière plus stricte et l'insulinothérapie passe à une seule injection de N.P.H. par jour : 35 unités ; la glycémie reste néanmoins élevée, surtout à jeun.

Un mélange de 25 unités de N.P.H. plus 10 unités d'I.P.Z. est alors institué.

Les résultats sont convenables pendant un mois, puis brutalement, sans raison apparente, la malade présente des vomissements, 2 croix d'acétone dans les urines, une glycémie à 4 g/l.

Deux piqûres de N.P.H. sont alors pratiquées : 46 et 22 unités qui entraînent une disparition de l'acétonurie et une normalisation des glycémies.

— Glycémies du matin : 1,50 g/l, 1,15 g/l, 1,05 g/l.

— Glycémies du soir : 1 g/l, 1,30 g/l, 1,70 g/l.

On constate une augmentation de poids de 54 à 56,200 kg en quinze jours.

3) A raison d'injections multiples de N.P.H. dans la prévention des angiopathies

Les angiopathies constituent une des complications majeures du diabète, elles sont extrêmement fréquentes, et une statistique récente, datant de 1965, publiée par GOLDENBERG, BERNIS et BLUMENTHAL, concernant les causes de décès chez les diabétiques, est extrêmement évocatrice.

Le nombre des diabétiques décédés entre 1956 et 1962 d'une atteinte vasculaire est de 76,6 % ; trois diabétiques sur quatre meurent donc de lésions vasculaires.

Causes de décès chez les diabétiques	1922 1929	1930 1936	1937 1943	1944 1949	1950 1955	1956 1952
Coma diabétique	14,5 %	5 %	2,8 %	1,7 %	1,1 %	1 %
Coronarite	23,1 %	35,4 %	41,1 %	47,1 %	50,2 %	51,2 %
Glomérulosclérose	4,7 %	4,6 %	4,4 %	5,8 %	9,1 %	9,1 %
Artérite cérébrale	8,1 %	10,1 %	11,4 %	12,8 %	7,6 %	12,6 %
Gangrène distale	8,6 %	7,6 %	5,5 %	2,9 %	13,7 %	1,8 %
Atteinte vasculaire (total)	46,8 %	58,3 %	65,9 %	71,3 %	81,7 %	76,6 %

Chez le diabétique, il existe deux processus différents de dégénérescence vasculaire : d'une part, l'athérosclérose non spécifique de la maladie, mais apparaissant plus précocement et plus fréquemment, et qui correspond à un vieillissement accéléré du système circulatoire. Elle atteint les coronaires, les artères de l'encéphale, ainsi que les artères de moyen et de gros calibre, en particulier les vaisseaux des membres inférieurs.

D'autre part, l'angiopathie et la micro-angiopathie portant sur l'ensemble du système vasculaire terminal. Ceci se traduit par des altérations au niveau des petits vaisseaux : artérioles, veinules, capillaires dont le diamètre varie de 10 à 30 μ [49].

Cette atteinte est spécifique du diabète et responsable de rétinopathies, de glomérulopathies, d'angiopathies conjonctivales, de lésions cutanées en placards, d'ischémie myocardique et de lésions de gangrène suspendues au niveau des membres.

Les caractères de l'atteinte micro-circulatoire du diabète présentent trois éléments distinctifs :

- atteinte diffuse des vaisseaux de petit calibre ;
- sa structure particulière qui la rapproche des réactions hyperergiques d'origine auto-immunitaire ;
- son apparition précoce.

Il existe d'autre part des altérations dynamiques circulatoires, tel que le ralentissement du flux sanguin, l'augmentation de la viscosité du sang et l'agglutination intra-vasculaire des hématies.

L'altération des capillaires terminaux porte sur l'endothélium, ainsi que sur la membrane basale qui est épaissie. Cela s'observe surtout au niveau du rein et de la rétine ; l'adventice réticulaire montre une accumulation de matériel P.A.S. positif ; enfin, il existe une infiltration cellulaire péri-capillaire.

Lese veinules apparaissent dilatées, tortueuses, entraînant la formation de micro-anévrysmes essentiellement au niveau de la conjonctive et de la rétine.

Les artérioles présentent une prolifération endothéliale avec présence de dépôts réticulés glyco-protidiques, mais la limitante élastique interne est respectée.

Ces lésions ont été décrites sur le rein, la peau, l'estomac, le cœur, mais la rétine n'est pas mentionnées (D.W. BEAVEN). Ces altérations histologiques visibles au microscope se retrouvent sur les *figures 1 et 2*.

La *figure 1* représente à gauche, en microphotographie électronique, une coupe de capillaire glomérulaire (C.A.P.) d'un sujet normal, et à droite, celle d'un diabétique.

Ce glomérule montre la première modification de la glomérulosclérose dans la maladie : un épaississement uniforme de la membrane basale (B.M.).

La *figure 2* est une microphotographie électronique d'une coupe de capillaire rétinien (C.A.P.), à gauche, le sujet normal, à droite, le diabétique.

La membrane basale (B.M.) du capillaire du sujet sain est fine, régulière, uniforme, cependant que celle du diabétique est irrégulière, épaissie et repliée en de nombreux points.

On peut voir également la lumière du capillaire et le noyau de la cellule endothéliale (E.N.).

Cette micro-angiopathie diabétique paraît devoir précéder de longtemps la plus minime altération de la tolérance glucidique, ce qui constitue un moyen diagnostique précieux, car ces signes micro-vasculaires restent isolés pendant longtemps et peuvent constituer le stigmate unique du pré-diabète.

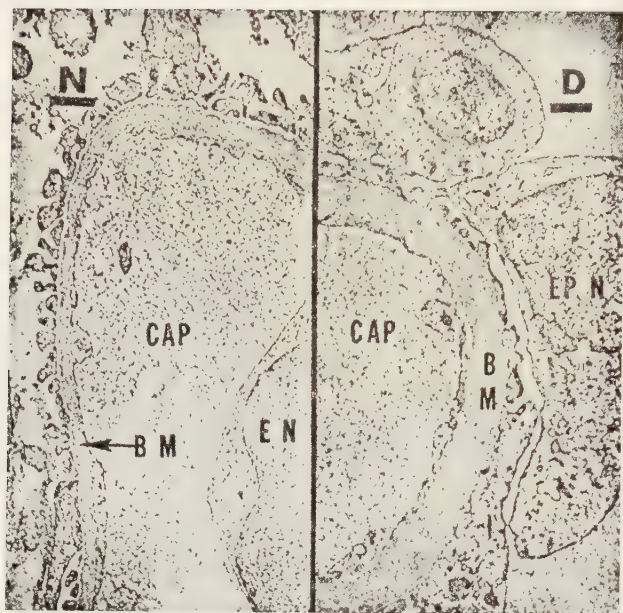


FIG. 1 (gross. 8.000)

(D'après J.M.B. BLOODWORTH
Jr, Columbus - Ohio. *Diabetic
microangiopathy*, 1963)

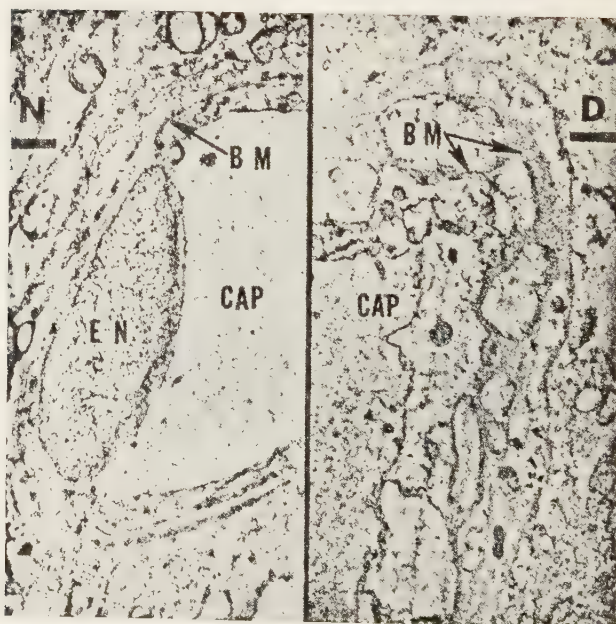


FIG. 2 (gross. 9.000)

L'altération des veinules et des capillaires que l'on retrouve dans la glomérulo-sclérose du syndrome de Kimmelstiel et Wilson, et au niveau de la rétine, sous forme de micro-anévrysmes de forme ronde au pôle postérieur, est spécifique de la maladie ou tout du moins hautement évocatrice de celle-ci.

Cette précession par rapport à la dégradation du cycle glycémique pour certains auteurs ne semble donc pas une complication du diabète, mais une part essentielle de la maladie (K. LUNDBOECK, 1954).

Quant à la pathogénie de la micro-angiopathie et de ses rapports directs avec le diabète, de nombreuses causes ont été invoquées.

Un facteur lipidique selon POPE, un facteur hémodynamique (COGAN), enfin l'association d'une fragilité capillaire, d'une hypertension artérielle, de manifestations endocriniennes, de troubles métaboliques, ne peuvent que favoriser l'accélération du processus dégénératif [43]. JOSLIN pense que le « facteur durée du diabète » est indiscutablement déterminant, 4 % de rétinopathies s'observent avant quarante ans, 10 % entre quarante et cinquante ans, 86 % après cinquante ans.

WHITE, PIRART et JOSLIN ont constaté que le pourcentage d'atteinte rétinienne atteint 75 % lorsque l'affection dure depuis plus de quinze ans.

Pour REES, BLUMENTHAL et GOLDBERG, l'existence d'une micro-angiopathie diffuse extrêmement précoce serait la preuve d'une hérédité liée à un ou deux facteurs responsables du trouble métabolique et de l'angiopathie.

D'autres auteurs pensent que le diabète, tel qu'il est connu, ne serait que la fin d'une maladie contemporaine de la micro-angiopathie et bien avant que la glyco-régulation ne commence à défaillir, les futurs diabétiques ont d'étranges altérations endocriniennes et immunologiques.

Le pouvoir insulinémique de leur sang est à la fois accru et anormalement réparti en insuline libre et liée (STEINKE, SOELDNER, CAMERINI-DAVALOS, REINOLD).

Dans leur sang, existe en concentration anormale la synnalbumine, antagoniste de l'insuline, découverte par VALLANCE-OWEN et ASHTON.

Il est encore trop tôt pour attribuer les lésions vasculaires à des facteurs génétiques, biochimiques, endocriniens ou immunologiques.

Sur les vaisseaux se greffe l'athérome non spécifique avec lequel la diététique et le bon contrôle du diabète semblent agir.

Sur les angiopathies diabétiques, la diététique est défailante, seul le bon contrôle semble avoir une action utile.

La détermination de la nature exacte des lésions vasculaires dégénératives est actuellement un problème essentiel concernant le diabète.

Est-ce une part de la maladie ou une complication de celle-ci, et, dans ce cas, peut-on la prévenir efficacement ?

Les résultats des observations publiées par de nombreux auteurs semblent montrer que si le « facteur durée du diabète » est déterminant, le bon contrôle de celui-ci permet dans une certaine mesure de prévenir et de retarder la survenue de lésions dégénératives vasculaires.

R.C. HARDIN [56] a publié en 1956 les résultats d'une étude effectuée de mars 1948 à décembre 1955 portant sur 140 diabétiques.

Ces diabètes étaient sévères ou modérés, mais nécessitaient tous un traitement par l'insuline.

Le régime était établi en fonction de leurs activités et l'insulinothérapie pluri-quotidienne permettait un bon contrôle de la maladie.

Des visites périodiques cliniques et biologiques renseignaient sur l'évolution des lésions rétiniennes.

Rétine normale	54 cas	38,5 %
Veines dilatées seulement	14 cas	10 %
Micro-anévrismes	48 cas	34,3 %
Rétinopathie avancée	24 cas	17,1 %

En considérant comme HARDIN que la dilatation veineuse correspond à un aspect rétinien quasiment normal, 48,5 % des sujets, soit 68 cas sur 140, ont une rétine normale après une durée d'évolution de la maladie comprise entre dix et vingt-neuf ans. Cette surveillance attentive peut fournir une explication quant aux conditions d'apparition de la rétinopathie, mais non sur son mécanisme physio-pathologique.

COLWELL [53] a étudié, en 1966, les effets du contrôle du diabète sur les différents stades de la rétinopathie.

Il s'agit de diabétiques dont l'âge est inférieur à quarante ans et dont la durée d'évolution de la maladie est supérieure à quinze ans.

Suivant le bon ou le mauvais contrôle de l'équilibration, le pourcentage de rétinopathies varie de 57 % à 78 %.

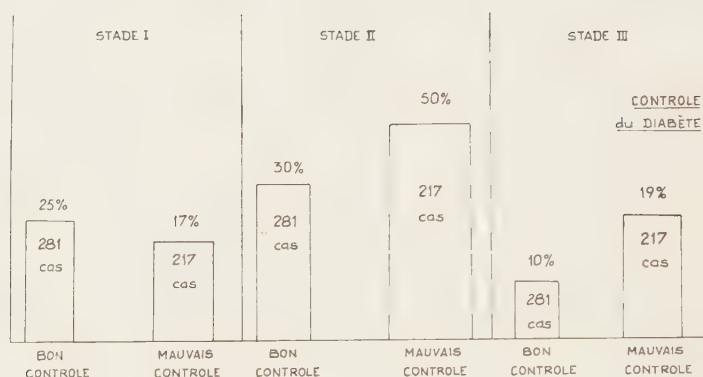


Une deuxième étude portant sur des diabétiques connus depuis plus de vingt ans, montre que les différents stades de la rétinopathie varient de 25 % à 17 % pour le stade I correspondant pour COLWELL aux micro-anévrismes. De 30 % à 50 % pour le stade II (hémorragies, exsudats) et de 10 % à 19 % pour le stade III (rétinopathie très avancée).

Ce qui apparaît, c'est la relation entre le bon contrôle du diabète sucré et la prévention des lésions vasculaires rétiniennes, surtout dans les formes sévères.

L'auteur pense que si le stade 1 fait partie de la maladie diabétique, le résultat de la qualité du contrôle doit surtout apparaître dans les stades 2 et 3.

- POURCENTAGE -



LARSSON [54], à Stockholm, en 1952, a présenté 297 cas de diabètes, la majorité des patients avaient entre dix et vingt ans, et 65 au-dessus de vingt ans. 65 avaient un diabète connu depuis moins de cinq ans, 75 entre cinq et dix ans, 62 entre dix et quinze ans, 44 malades étaient diabétiques depuis plus de quinze ans et 6 depuis plus de vingt ans.

Dans son étude, il y a eu 17 décès, dont : 3 par complications vasculaires, rénales ou cardiaques, 4 par comas non précisés, 6 d'infections non spécifiques et 4 de tuberculose. 110 malades étaient contrôlés régulièrement tous les mois, lors de la première année, tous les trois mois au cours des deuxième et troisième années, et quatre fois par an au-delà. Ils subissaient à chaque examen, une étude clinique complète, des tests urinaires (recherche d'acétone et d'albumine, glycosurie), une étude de la diurèse, un taux de glycémie et de cholestérol.

Le traitement comportait des mesures diététiques larges permettant de maintenir un poids stable, une taille en rapport avec leur âge, l'absence d'hypoglycémie, une diurèse, une faim et une soif normales.

Ces enfants et ces adolescents avaient une activité tout à fait comparable à celle des sujets sains. Ils étaient traités pour la majorité d'entre eux, par la N.P.H. en injections pluri-quotidiennes.

Les résultats montrent que pour des diabètes connus depuis plus de quinze ans, 72,7 % de rétinopathies furent observées, 15,6 % de lésions rénales (albuminurie intermittente, infections urinaires fréquentes). 26 % d'entre eux étaient hypertendus, et il est apparu 7,9 % de calcifications artérielles périphériques.

Ces observations montrent la faible importance de la diététique, puisque le régime prescrit était large et que ces pourcentages rejoignent les autres statistiques, en particulier ceux de JOSLIN, où le régime prescrit était plus strict (75 % de rétinopathies lorsque le diabète dure depuis plus de quinze ans).

Le problème des complications vasculaires dégénératives semble donc reposer sur le bon contrôle chimique, biologique et clinique, ainsi que sur une insulinothérapie bien adaptée.

En réalité, il est bien difficile de définir la qualité du contrôle du diabète ; les critères sont relatifs et varient avec les auteurs.

La glycémie à jeun, ou mieux post-prandiale chez les diabétiques traités par l'insuline, ne représente qu'un instantané sur une courbe qui peut être ascendante ou descendante. La glycosurie de vingt-quatre heures varie d'un jour à l'autre ; le contrôle quotidien de la glycosurie par le malade à l'aide de réactifs est plus satisfaisant. La notion de « mauvais contrôle » est encore plus difficile à préciser et, pour beaucoup d'auteurs, implique surtout des épisodes de cétose.

Mais, en pratique, il est logique de s'acharner à bien contrôler le diabète, même si l'on continue à ignorer les mécanismes qui sont à régulariser : les observations rapportées par DEUIL, de diabétiques traités pendant vingt ans et plus, par trois injections d'insuline ordinaire et ne présentant aucune complication vasculaire, montrent bien l'intérêt d'un contrôle strict du diabète.

DOLLERY et W.N. OAKLEY [55], en 1965, ont étudié sur une jeune fille de quatorze ans, les modifications vasculaires de la rétine en rapport avec un bon contrôle du diabète et de la possibilité de modifications des lésions en fonction d'une surveillance stricte de l'équilibration.

- Mademoiselle Sh..., diabétique connue depuis neuf ans, est équilibrée par deux injections quotidiennes d'insuline ordinaire. Entre cinq et onze

ans, elle fut hospitalisée de nombreuses fois pour des pré-comas dont on ne précise pas la nature.

Entre onze et treize ans, le diabète est mal contrôlé et, en 1962, à l'âge de treize ans, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales, des céphalées importantes sont fréquemment observés.

En juin 1963, une nouvelle hospitalisation est décidée, car l'état de la malade s'aggrave, un bilan de son diabète est jugé nécessaire.

A son entrée, elle présente un œdème bi-malléolaire, un abdomen augmenté de volume, une hépatomégalie dépassant de quatre travers de doigt le rebord costal.

Une protéinurie, une acétonurie et une glycosurie importantes sont constatées.

Elle est hypertendue, présente des céphalées, des paresthésies au niveau des membres, des vertiges.

La vision pour chaque œil est de 6/10°.

L'insulinothérapie est portée à deux injections quotidiennes de N.P.H. : 48 unités le matin, 8 unités le soir, plus de l'insuline ordinaire : 12 unités le matin, 8 unités le soir. Son diabète est alors équilibré correctement.

Les anomalies biologiques disparaissent et la dose totale d'insuline est alors de 56 unités (N.P.H. plus insuline ordinaire).

A son entrée, les vaisseaux rétiens étaient distendus et à de nombreux endroits il existait des dilatations importantes. Après six mois de traitement, les vaisseaux avaient retrouvé un aspect normal, sans hémorragie ni anévrysme.

FORSHAM [51], dans son communiqué récent en décembre 1967, au LXXII^e Congrès Américain de l'Académie d'Ophtalmologie et d'Oto-Rhino-Laryngologie de Chicago, affirme qu'il est possible de prévenir les complications vasculaires par un meilleur traitement, effectué par deux injections d'insuline par jour. Environ deux tiers de la dose quotidienne d'insuline devraient être administrés le matin avant le petit déjeuner et environ un tiers avant le repas du soir ; l'insulinothérapie étant constituée par un mélange d'insuline rapide et de solution-retard.

Ceci s'applique à tous les diabétiques traités par l'insuline qui ont besoin de 30 unités ou plus par jour.

DEUIL [52], quant à lui, précise une méthode thérapeutique en trois points, susceptible de prévenir efficacement les angiopathies.

Il pense qu'il est nécessaire de répartir correctement la ration glucidique sur les vingt-quatre heures en trois repas ou deux à trois collations.

D'autre part, il est fondamental de pratiquer une surveillance biologique à domicile ou au laboratoire, sachant que si le seuil rénal du glucose est normal, la glycosurie fractionnée, si elle est pratiquée dans de bonnes conditions, évite les cycles glycémiques.

Enfin, il faut associer fréquemment à l'insuline-retard une insuline rapide, ou pratiquer matin et soir une injection de solution semi-lente ou de N.P.H.

Avec cette technique, il n'a pas observé de complications vasculaires, décelables cliniquement durant vingt ans sur de très nombreux diabètes.

CONCLUSION

Le diabète instable est toujours extrêmement délicat à équilibrer.

Parmi les nombreuses méthodes thérapeutiques qui ont été proposées pour stabiliser efficacement cette forme particulière de la maladie, nous avons retenu l'utilisation de l'insuline N.P.H. en injections biquotidiennes qui permet d'obtenir un contrôle satisfaisant de la maladie, comme en témoignent les observations publiées par de nombreux auteurs.

L'insuline N.P.H. en injections multiples semble également pouvoir prévenir la survenue des complications vasculaires dégénératives ou tout au moins retarder leur apparition par le contrôle strict qu'elle exerce sur la maladie diabétique.

C'est ce double intérêt, substitutif dans l'équilibration du diabète labile et préventif dans l'apparition des angiopathies diabétiques, qui nous a conduit à en faire notre sujet de thèse.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
BOUR

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. TCHOBROUTSKY. — Les diabètes instables. (*Gazette Médicale de France*, 1961, pp. 635-641.)
2. ROUQUES. — Les diabètes instables. (*Notes de Médecine Pratique*, 1962, 70, n° 49, p. 2346.)
3. PLAUCHU (Lyon). — Les diabètes instables. (*Médecine et Hygiène*, Genève, juin 1963, n° 598, pp. 1-6.)
4. DEROT (M.), RUDOLF (M.), BERNIER (J.J.), CANIVET (J.), PIGNARD (P.). — diabète et maladies de la nutrition. (*Collection Médico-Chirurgicale à révision annuelle*, mise à jour 1964, pp. 406-412.)
5. PLAUCHU (M.), DALMAIS (J.), VALLON (C.), BUSSY (L.). — Les diabètes instables. (*Journal Médical de Lyon*, 1962, 43, pp. 1189-1198.)
6. UHRY (P.). — Le diabète instable de l'adulte. (*Presse Médicale*, avril 1962, 70, n° 19, p. 968.)
7. TUTIN (M.). — Le diabète instable et son traitement. (*Progrès Médical*, novembre 1963, n° 17, pp. 673-677.)
8. CHIMÈNES (H.), LAUREN (C.). — Diagnostic et traitement des diabètes instables. (*Le Diabète*, mars 1965, n° 3, pp. 116-125.)
9. RAMBERT (M.P.), ALAGILLE (D.), DEROT (M.), HAMBURGER (J.), ROYER (P.), PÉQUIGNOT (M.). — Problèmes posés par les diabètes instables. (*Presse Médicale*, septembre 1964, 72, n° 38, pp. 2229-2231.)
10. KISSEL, DEBRY, COLLESSON. — Les diabètes instables. (*Revue Française d'Endocrinologie, Clinique, Nutrition, Métabolisme*, 1961, 2, 56, pp. 451-566.)

11. MARBLE (A.). — Causes and treatment of unstable diabetes. (*Journal du IV^e Congrès de la Féd. Intern. du Diabète*, supplément de *Médecine et Hygiène*, juillet 1961, n° 5.)
12. JOSLIN (E.P.) (Chicago). — Le traitement moderne du diabète. (*J. of the Med. Ass.*, juin 1949, 140, pp. 581-584.)
13. MARBLE (A.). — Causes and treatment of unstable diabetes. (*Rapport au Congrès de la Fond. Intern. du Diabète*, Genève, 1961, vol. I, pp. 285-291.)
14. SHERIDAN (E.P.). — Brittle diabetes. (*J. Mich. State Med. Soc.*, 1956, 55, pp. 1207-1208.)
15. SOMOGYI. — Unstable diabetes. (*Discussion au IV^e Congrès de la Fed. Intern. du Diabète*, 1961, vol. I, pp. 301-302.)
16. MARBLE (A.), DUNCAN (G.G.), GUEST (G.M.), JACKSON (R.L.), SHERIDAN (E.P.). — Unstable diabetes, panel discussion. (*Diabetes*, 1956, 5, pp. 475-483.)
17. JOSLIN (E.P.), ROOT (H.F.), WHITE (P.), MARBLE (A.). — Treatment of diabetes mellitus. (Philadelphia, Lea and Febiger, 1959, 10^e édition, vol. 1.)
18. SOMOGYI. — Exacerbation of diabetes by excess insulin action. (*Amer. J. Med.*, 1959, 26, pp. 169-191.)
19. KATHLEEN, SWALLOW, CHUTE. — N.P.H. insulin, a preliminary report. (*Canadian Med. Ass. J.*, July 1951, pp. 23-25.)
20. WHITE (P.). — Modified protamin insulin (N.P.H.50). (*J. Amer. Med. Ass.*, October 1949, vol. 141, n° 5, pp. 312-314.)
21. DILLON (E.), BAGANZ (H.), CARFAGNO (S.), COWAN (B.) (Philadelphia). — N.P.H. insulin, its comparison with previous insulin regimens. (*Amer. J. of Med. Sciences*, July 1951, n° 1, pp. 1-6.)
22. KIRKPATRICK (R.). — *Proceeding of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, Rochester, July 1949, vol. 24, n° 14, pp. 2-7.)
23. PECK (F.), KIRTLEY, OTTALI (F.). — Present statues of the new insulin modifications. (*Diabetes*, July 1952, vol. 1, n° 4, pp. 290-292.)
24. GABRIELLE (A.T.), MARBLE (A.). — Clinical experience with a new modified protamine insulin (N.P.H.50). (*Amer. J. of Digest Ass.*, 1949, n° 6, pp. 197-206.)
25. MONTAGNA (C.P.) (Buenos-Aires). — Treatment of infantil diabetes with N.P.H. insulin. (*Diabetes*, March-April 1952, I, n° 2, p. 138.)

26. SILDUN DE RODRIGUEZ (M.L.). — N.P.H. in diabetes infantil. (*Eldian Medico Uruguayo*, August 1951, 29, pp. 651-654.)
27. SWALLOW (K.A.), CHUTE (A.L.). — N.P.H. insuline, a preliminary report. (*Canadian Med. Ass. J.*, 1951, 65, pp. 25-28.)
28. OAKLEY (W.N.), HILL (D.) (London). — Continued use of regular and crystallin protamin insulin in the treatment of severe diabetes. (*Diabetes*, March 1966, 15, n° 3, pp. 219-222.)
29. BRESSOT (G.). — Notes pratiques et cliniques sur le traitement du diabète pancréatique par l'insuline N.P.H. (*Semaine des Hôpitaux*, 7^e année, mai 1961, n° 11, pp. 370-372.)
30. DEUIL (R.), TUGAYE (B.). — Précisions sur l'emploi de deux insulines-retard. (*Presse Médicale*, 71^e année, janvier 1963, n° 4, pp. 183-185.)
31. LAMOTTE (M.), SEGRESTAA (J.M.). — La thérapeutique du diabète. (*Médecine Interne*, février-mars 1968, 3, n° 2 bis, pp. 27-37.)
32. PIRART (J.) (Bruxelles). — Le choix d'une insuline. (*Médecine et Hygiène*, mai 1964, n° 641.)
33. LAUREN (C.), BOUCHET (J.). — Notions pratiques sur les insulines. (*Montpellier Médical*, avril 1964, 65, n° 4; — *Actualités Pharmaceutiques*, décembre 1966, n° 45, pp. 287-296.)
34. TUTIN (M.). — Problèmes thérapeutiques particuliers au diabète de l'hémochromatose. (*La Vie Médicale*, octobre 1966, 47, pp. 1454-1458.)
35. BÉTHOUX, MERLE, GUÉGUEN. — A propos de 19 cas de diabète traités par la N.P.H.50. (*Le Dauphiné Médical*, novembre 1956, n° 83, pp. 3-7.)
36. GRÉGOIRE (J.), CAQUET (R.). — Conduite pratique de l'insulinothérapie. (*Progrès Médical*, octobre 1966, n° 15, pp. 569-577.)
37. LEBOUIC. — Insuline N.P.H. (*Gazette Médicale de France*, février 1962, n° 3.)
38. TUTIN (M.), DORF (G.). — L'angiopathie diabétique. (*Progrès Médical*, 1967, 95, pp. 719-724.)
39. DARNAUD (G.), DENARD (Y.), MOREAU (G.), FREXINOS (J.). — Introduction à l'étude des angiopathies diabétiques. (*Revue Médicale de Toulouse*, 1967, 3, pp. 221-228.)
40. AUBERTIN (E.). — Prophylaxie et traitement des dégénérescences vasculaires du diabète sucré. (*Concours Médical*, mai 1954, 76, n° 11, pp. 1055-1066.)

41. SCHETTLER (G.). — Possibilités de la thérapeutique lors d'angiopathies diabétiques. (*Die Therapiewoche*, 1959, 9, 281, pp. 1-12.)
42. ALBEAUX-FERNET (M.), BELLOT (L.), CANET (L.), DÉRIBREUX (G.), GÉLINET (M.), ROMANI (J.D.). — La micro-angiopathie diabétiques. (*L'Année Endocrinologique*, 20^e année, 1968, pp. 147-162.)
43. BOUR (H.), TUTIN (M.), DORF (G.), GLYGRAND (B.). — Rétinites diabétiques, pathogénie et thérapeutique. (*Entretiens de Bichat, « Médecine »*, 1967, pp. 213-220.)
44. STEINBERG (A.G.). — Heredity in diabetes mellitus. (*Diabetes*, 1961, 10, p. 269.)
45. MARBLE (A.). — Angiopathy in diabetes mellitus. (*Diabetes*, December 1967, 10, vol. 16, n° 12, pp. 825-838.)
46. MARBLE (A.), SEARLE (B.), RAFAEL (A.), CAMERINI-DAVALOS (A.), JAMES LOZANO-CASTANEDA (B.), CERVANTES-AMEZCUS (A.), TATON (J.), POMETTA (D.), KRAUTHAMER (J.). — Pathophysiology of microangiopathy in diabetes mellitus. (*Ciba Found, Colloquia on Endocrinology*, 1964, vol. 15, pp. 315-344.)
47. DITZEL (J.), WHITE (P.), DUCKERS (J.). — Changes in the pattern of the smaller blood vessel in the bulbarconjunctive in children of diabetic mother. (*Diabetes*, 1954, 3, pp. 99-106.)
48. BLUMENTHAL (M.T.), GOLDENBERG (S.), BERN (A.M.) (New York). — Pathology and pathogenesis of the disseminated angiopathy of diabetes mellitus, on the nature and treatment of diabetes mellitus. (*Excerpta Medica Found*, 1965, pp. 475-486.)
49. REES (S.B.), CAMERINI-DAVALOS (A.), CALLFIELD (J.B.), LAZAROCATANEDA (O.), CERVANTES-AMESCUA (A.), TATON (J.), POMETA (D.), KRAUTHAMER (J.P.), MARELE (A.). — Physiopathology of microangiopathy in diabetes mellitus. (*Colloquia of Endocrinology*, Ciba Foundation, 1964, pp. 182-216.)
50. DARNAUD (C.). — Fréquence des rétinopathies au cours du diabète infantile. (*La Clinique*, janvier 1963, t. LVIII, n° 579.)
51. FORSHAM (D.H.). — Insulin twice a day suggested for control. (*J. Amer. Med. Ass.*, December 1967, 202, n° 12, p. 26.)
52. DEUIL (R.). — Les problèmes de l'angiopathie et la redécouverte de l'insuline ordinaire. (*Feuillets du Praticien*, juin-juillet 1968, t. 33, n° 6, p. 315.)

53. COLWELL (J.A.) (Chicago). — Effect of diabetic control on retinopathy. (*Diabetes*, July 1966, 15, n° 7, pp. 497-499.)
54. LARSSON (Y.), LICHTENSTEIN (A.), PLOMAN (K.G.) (Stockholm). — Degenerative vascular complications in juvenil diabetes mellitus treated with « free diet ». (*Diabetes*, november-december 1952, vol. I, n° 6, pp. 449-458.)
55. DOLLERY (C.T.), OAKLEY (N.W.) (London). — Reversal of retinal vascular changes in diabetes. (*Diabetes*, March 1965, vol. 14, n° 3, pp. 121-127.)
56. HARDIN (R.C.), JACKSON (R.L.), JOHNSTON (T.L.), KELLY (H.G.). — The development of diabetic retinopathy: effects of duration and control of diabetes. (*Diabetes*, September-October 1956, vol. 5, n° 5, pp. 397-405.)
57. BLOODWORTH (J.M.B. Jr) (Columbus - Ohio). — Diabetic microangiopathy. (*Diabetes*, March-April 1963, 12, n° 2, pp. 99-114.)
58. LUKENS (F.D.W.), FRANKLIN (S.N.). — Long term diabetes without vascular disease. (*The Medical Clinic of North America*, 1966, vol. 50, n° 5, pp. 1385-1391.)
59. LAWRENCE (R.D.). — Treatment of 90 severe diabetics with soluble insulin for 20-40 years: effects of diabetics control on complications. (*British Medical J.*, December 1963, pp. 1624-1625.)

